

Додаток 29
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	ТЕТАНУС ГАММА 500 МО/2 мл ТЕТАНУС ГАММА 250 МО/1 мл
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Медичний імунобіологічний препарат. Відома діюча речовина. <i>(лікарський засіб, який закуповується особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, незалежно від країни виробника) (пункт 10.5 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами))</i>
2) проведені дослідження <input type="checkbox"/> так <input checked="" type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати	
2. Фармакологія:	Противірусний імуноглобулін представляє собою продукт природного походження, який понад 30 років застосовують у медичній практиці з метою пасивної імунопрофілактики. Його безпека та ефективність були доведені клінічним досвідом застосування у людей. За таких обставин дослідження у тварин не вважаються доцільними, оскільки отримані результати не розширяють дані щодо безпечного та раціонального застосування лікарського засобу, які підтверджені клінічним досвідом застосування.
1) первинна фармакодинаміка	Див. вище
2) вторинна фармакодинаміка	Див. вище

3) фармакологія безпеки	Див. вище
4) фармакодинамічні взаємодії	Див. вище
<p>3. Фармакокінетика:</p> <p>Оскільки Тетанус Гамма є білком людини, дослідження фармакокінетики у тварин не доцільні. Клінічну фармакокінетику лікарського засобу Тетанус Гамма досліджували у клінічному випробуванні, дані щодо якого приведені та оцінені у звіті про клінічне випробування.</p>	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Див. вище
2) всмоктування	Див. вище
3) розподіл	Див. вище
4) метаболізм	Див. вище
5) виведення	Див. вище
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Див. вище
7) інші фармакокінетичні дослідження	Див. вище
<p>4. Токсикологія:</p> <p>Імуноглобулін протиправцевий людини є фізіологічною складовою організму людини. Дослідження токсичності при одноразовому введенні у тварин не є прийнятними, оскільки вищі дози спричиняють перевантаження. Дослідження токсичності при повторних (багаторазових) введеннях та дослідження ембріональної/фетальної токсичності не є можливими через індукцію антитіл та інтерференцію з антитілами. Враховуючи дані клінічного досвіду, проведення експериментальних досліджень, зокрема, у гетерологічних видів, не вважається необхідним. Тетанус Гамма понад 30 років застосовується у клінічній практиці і його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом застосування. Крім того, клінічний досвід застосування імуноглобулінів свідчить про те, що не передбачається шкідливого впливу на перебіг вагітності, лактацію, плід та новонародженого. Стосовно генотоксичності, оскільки діюча речовина лікарського засобу є білком людини, стандартні тести з генотоксичності не є застосовними.</p>	
1) токсичність у разі одноразового введення	Див. вище
2) токсичність у разі повторних введень	Див. вище

3) генотоксичність: in vitro	Див. вище
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Див. вище
4) канцерогенність:	Див. вище
довгострокові дослідження	Див. вище
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Див. вище
додаткові дослідження	Див. вище
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Див. вище
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Див. вище
ембріотоксичність	Див. вище
пренатальна і постнатальна токсичність	Див. вище
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Див. вище
6) місцева переносимість	Див. вище
7) додаткові дослідження токсичності:	Див. вище
антигенність (утворення антитіл)	Не проводили: Тетанус Гамма застосовують у клінічній практиці понад 30 років; його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом.
імунотоксичність	Не проводили: Тетанус Гамма застосовують у клінічній практиці понад 30 років; його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом.

дослідження механізмів дії	Не застосовно: фізіологічна складова організму людини.
лікарська залежність	Не застосовно
токсичність метаболітів	Не проводили: Тетанус Гамма застосовують у клінічній практиці понад 30 років; його добра переносимість у людей підтверджена клінічним досвідом.
токсичність домішок	Сольвент-детергентний метод інактивації вірусів включає застосування три-н-бутилфосфата (ТнВР) і натрію холату. Ці два компоненти присутні у готовому лікарському засобі в обґрунтованих допустимих залишкових кількостях, що не перевищують 5 ppm та 50 ppm відповідно. Оцінка токсикологічного потенціалу цих двох домішок приведена у комплексному бібліографічному аналізі (див. Модуль 2.4).
інше	Не проводили
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	Противрацевий імуноглобулін представляє собою продукт природного походження, який понад 30 років застосовується у медичній практиці для пасивної імунопрофілактики. Його безпека та ефективність були доведені клінічним досвідом застосування у людей. За таких обставин дослідження у тварин не вважаються доцільними, оскільки отримані результати не розширяють дані щодо безпечного та раціонального застосування лікарського засобу, які підтверджені клінічним досвідом застосування.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

KEDRION S.P.A.

(підпис)

Д-р Карла Скалі, керівник з доклінічної фармакології та токсикології
(ім'я, посада)

Текст штампу:

КЕДРІОН С.п.А.

Барга – Лок. Ай Конті

55051 КАСТЕЛЬВЕККІО ПАСКОЛІ (ЛМ)

Представник Заявника
Директор
ТОВ «ГемоПлазма»



Ю.С. ФРОЛОВА

Додаток 30
до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію (перереєстрацію), а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення
(пункт 4 розділу IV)

ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	ТЕТАНУС ГАММА 500 МО/2 мл ТЕТАНУС ГАММА 250 МО/1 мл
2. Заявник	КЕДРІОН С.П.А. ЛОКАЛІТА АЙ КОНТІ, КАСТЕЛЬВЕККІО ПАСКОЛІ, 55051 БАРГА, ЛУККА (ЛУ), ІТАЛІЯ
3. Виробник	КЕДРІОН С.П.А. С.С.7 БІС КМ. 19,5 – 80029 САНТ'АНТІМО (НА), ІТАЛІЯ
4. Проведені дослідження:	<input checked="" type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Лікарський засіб за повним досьє (автономне досьє). Медичний імунобіологічний препарат. Відома діюча речовина. <i>(лікарський засіб, який закуповується особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я, незалежно від країни виробника) (пункт 10.5 розділу V Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами))</i>
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження фармакокінетики імуноглобуліну протиправцевого людини для внутрішньом'язового введення компанії КЕДРІОН (ТЕТАНУС ГАММА 250 МО/2 мл; ТЕТАНУС ГАММА 500 МО/2 мл). Нерандомізоване відкрите неконтрольоване дослідження I фази за участю здорових добровольців. Код випробування: KB043

	Версія протоколу випробування: 15 жовтня 2006
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	березень 2007 р. – червень 2007 р.
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Італія
9. Кількість досліджуваних	запланована: щонайменше 30 фактична: 31 суб'єкт обстежений та 30 лікованих
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p>Мета:</p> <p>Первинна:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження фармакокінетичних параметрів імуноглобуліну протиправцевого людини для внутрішньом'язового введення компанії КЕДРІОН (ТЕТАНУС ГАММА 250 МО/2 мл; ТЕТАНУС ГАММА 500 МО/2 мл) після введення однієї дози. <p>Вторинні цілі:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження миттєвої та відстроченої місцевої переносимості після першого внутрішньом'язового введення лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА. • Оцінка побічних явищ, що виявляються, для порівняння результатів, отриманих для двох лікарських засобів.
11. Дизайн клінічного випробування	Нерандомізоване відкрите неконтрольоване дослідження I фази за участі здорових добровольців
12. Основні критерії включення	<p>Критерії включення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Здорові добровольці чоловічої або жіночої статі. 2. Особи, які в анамнезі мають первинну імунізацію проти правця (три ін'єкції), підтверджену документально. 3. Особи, які отримали останню ін'єкцію імуноглобуліну протиправцевого щонайменше за 1 рік до залучення у випробування. 4. Вік від 18 до 55 років. 5. Маса тіла в межах норми згідно прийнятих нормальних показників індексу маси тіла (ІМТ). 6. Негативний результат аналізу крові на наявність ВІЛ та вірусів гепатитів А, В та С 7. Особи, у яких відсутній дефіцит імуноглобуліну А. 8. Особи, спроможні надати інформовану згоду.

	<p>Критерії виключення</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Особи, які отримали останню ін'єкцію імуноглобуліну протиправцевого протягом 1 року перед залученням у випробування. 2. Непереносимість крові або похідних крові в анамнезі через реакції гіперчутливості після застосування гомологічних імуноглобулінів. 3. Алергічні реакції до будь-якого компоненту лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА в анамнезі (див. склад лікарського засобу). 4. Переливання крові або її похідних в анамнезі. 5. Аномалія гематологічних показників, клінічно значуща на думку дослідника. 6. Інфекційне захворювання в анамнезі (наявне або у недавньому). 7. Особи з дефіцитом імуноглобуліну А. 8. Позитивний результат тесту на вагітність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>ТЕТАНУС ГАММА 250 МО/2 мл – Імуноглобулін протиправцевий людини, розчин для ін'єкцій для внутрішньом'язового введення</p> <p>ТЕТАНУС ГАММА 500 МО/2 мл – Імуноглобулін протиправцевий людини, розчин для ін'єкцій для внутрішньом'язового введення</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Не застосовно. Це нерандомізоване неконтрольоване дослідження
15. Супутня терапія	Під час проведення дослідження не передбачена жодна супутня терапія. Суб'єктам, залученим у дослідження, може бути призначена виключно терапія для лікування гострих захворювань, яка не впливатиме на фармакокінетичні вимірювання; терапія імуноглобуліном або будь-якими іншими похідними плазми виключається.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Фармакокінетика:</p> <p>Фармакокінетичні параметри: C_{max}; t_{max}; AUC_t; α; β; AUC_∞; t_{1/2} (α та β); C_{IT}; MRT.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<ul style="list-style-type: none"> • Негайна та відстрочена місцева переносимість • Побічні явища
18. Статистичні методи	<p>Описова статистика. Для всіх фармакокінетичних параметрів зазначали середнє значення (середнє), стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (SD/середнє × 100) та медіану.</p> <p>За допомогою U-тесту Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test) порівнювали фармакокінетичні параметри у добровольців, які отримували 250 МО та 500 МО</p>

	лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА. Зміни лабораторних показників та життєво важливих показників порівнювали з використанням дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями та дози лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА в якості фактору. Всі значення «р» були відкориговані для множинних порівнянь методом виправлення Бонфероні.
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У дослідженні було проведено скринінг 31 здорового добровольця європеїдної раси: 21 особа жіночої статі та 10 осіб чоловічої статі. 30 осіб (20 жінок та 10 чоловіків), середній вік яких становив 36 років, отримували лікування досліджуваним лікарським засобом.
20. Результати ефективності	Результати дослідження фармакокінетики Внутрішньом'язове введення лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА 250 МО або 500 МО призвело до суттєвого підвищення рівнів протиправцевих антитіл (імуноглобулінів G (IgG)) у сироватці крові добровольців під час дослідження фармакокінетичних параметрів, подібно до того, яке спостерігалось після внутрішньом'язового введення анти-D імуноглобуліну (ІМУНОРО), із середнім MRT 782 години та середнім кінцевим періодом напіввидалення 506 годин.
21. Результати безпеки	У 7 добровольців (усі жінки) спостерігались десять несерйозних побічних явищ, які мало ймовірно були пов'язані із застосуванням лікарського засобу. Суттєвих змін у життєво важливих показниках (кров'яний тиск, частота серцевих скорочень та дихання, температура тіла та температура в місці ін'єкції) не зафіксовано. За результатами рутинних лабораторних аналізів, що виконувалися для моніторингу безпеки, виявлено лише незначне зниження – статистично не значуще – рівнів гемоглобіну внаслідок повторного відбору крові.
22. Висновок (заключення)	Фармакокінетика лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА подібна до фармакокінетики інших імуноглобулінів, що вводяться внутрішньом'язово та у подібних концентраціях. Подібно до інших лікарських засобів відмічається значна внутрішньосуб'єктна варіабельність, яка частково може бути пояснена різницею маси та віку особи, у швидкості абсорбції, розподілу та виведення (елімінації) імуноглобуліну протиправцевого. Внутрішньом'язове введення лікарського засобу ТЕТАНУС ГАММА не призводить до значних змін життєво важливих показників та гематологічних або

біохімічних параметрів, а також не спричиняє запальні реакції у місці введення.

Заявник (власник
реєстраційного
посвідчення)

/підпис/

KEDRION S.P.A.

(підпис)

Д-р Раффаеле Ді Марцо, керівник терапевтичного напрямку, імунології
та неврології, міжнародного медичного департаменту
(ім'я, посада)

Текст штампу:

КЕДРІОН С.п.А.

Барга – Лок. Ай Конті

55051 КАСТЕЛЬВЕККІО ПАСКОЛІ (ЛУ)

Представник Заявника
Директор
ТОВ «ГемоПлазма»



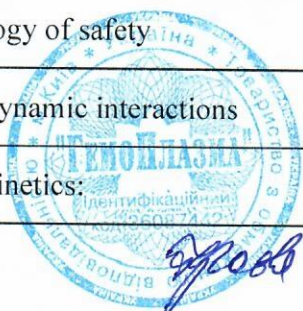
Ю.С. ФРОЛОВА

Annex 29

to the Procedure for conducting expert evaluation of registration materials of medicinal products applied for the state registration (registration renewal) as well as expert evaluation of materials on variations to registration materials during the validity of registration certificate (article 4 of section IV)

REPORT on preclinical studies

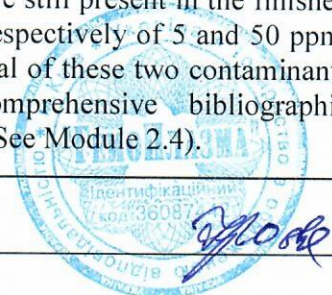
1. Name of the medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable):	TETANUS GAMMA 500 IU/2 ml TETANUS GAMMA 250 IU/1 ml
1) type of medicinal products under which the registration has been performed or is planned to be performed	Full registration dossier. Medicinal immunobiological product. Known active substance. <i>(a medicinal product purchased by an agency authorized to procure in the field of health care, regardless of the country of manufacture) (paragraph 10.5 of Section V of the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (renewal) and examination of materials for changes to registration materials during the validity of the registration certificate approved by the order of the Ministry of Health dated 26.08.2005 № 426 (as amended))</i>
2) studies executed	<input type="checkbox"/> yes <input checked="" type="checkbox"/> no if not, provide arguments
2. Pharmacology:	Anti tetanus immunoglobulins are natural products used in therapy for more than 30 years as passive immuno prophylaxis. Their safety and efficacy have been elucidated in humans in a consolidated clinical experience. In such conditions animal experimentation is not considered relevant, since it would not basically contribute to the safe and rational use of the product.
1) primary pharmacodynamics	See above
2) secondary pharmacodynamics	See above
3) pharmacology of safety	See above
4) pharmacodynamic interactions	See above
3. Pharmacokinetics:	



<p>Being Tetanus Gamma a human protein, animal pharmacokinetics is not relevant. Clinical pharmacokinetics of Tetanus Gamma was studied in a clinical trial and data are reported and discussed in the clinical report.</p>	
1) analytical methods and reports on their validation	See above
2) absorption	See above
3) distribution	See above
4) metabolism	See above
5) excretion	See above
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	See above
7) other pharmacokinetic studies	See above
<p>4. Toxicology:</p> <p>Anti-tetanus immunoglobulins are physiological constituents of the human body. In animals, single dose toxicity testing is of no relevance since higher doses result in overloading. Repeated dose toxicity testing and embryo-foetal toxicity studies are impracticable due to induction of, and interference with antibodies. Since clinical experience provides no hint for such effects, experimental studies, particularly in heterologous species, are not considered necessary. Tetanus Gamma has been clinically used for more than 30 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience. Moreover, clinical experience with immunoglobulins suggests that no harmful effects on the course of pregnancy or lactation, or on the foetus and the neonate are to be expected. Concerning genotoxicity, being the active substance a human protein, genotoxicity standard tests are not considered applicable.</p>	
1) single dose toxicity	See above
2) repeated dose toxicity	See above
3) genotoxicity: in vitro	See above
in vivo (including additional evaluation on toxicokinetics)	See above
4) carcinogenicity:	See above
long-term studies	See above
short-term studies or medium-term studies	See above



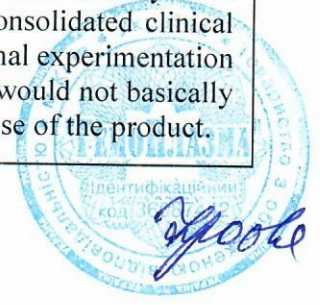
additional studies	See above
5) reproductive toxicity and toxic postnatal development exposure:	See above
effects on fertility and early embryonic development	See above
embryotoxicity	See above
prenatal and postnatal toxicity	See above
studies in which the medicinal product is administered to the breed (immature animals) and/or the long-term effect is evaluated	See above
6) local tolerance	See above
7) additional toxicity studies:	See above
immunogenicity (development of antibodies)	Not performed: Tetanus Gamma has been clinically used for more than 30 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience.
immune toxicity	Not performed: Tetanus Gamma has been clinically used for more than 30 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience.
evaluation of mechanisms of action	Not Applicable: physiological constituents of the human body.
drug dependence	Not Applicable.
toxicity of metabolites	Not performed: Tetanus Gamma has been clinically used for 30 years, and its good tolerability in humans is supported by clinical experience.
toxicity of impurities	The solvent/detergent treatment utilises Tri-n-butyl-phosphate (TnBP) and Sodium Cholate. These two components are still present in the finished product with the limits respectively of 5 and 50 ppm. The toxicological potential of these two contaminants was evaluated by comprehensive bibliographic research and discussion (See Module 2.4).
other	Not performed



5. Conclusions of preclinical study	Anti tetanus immunoglobulins are natural products used in therapy for more than 30 years as passive immuno prophylaxis. Their safety and efficacy have been elucidated in humans in a consolidated clinical experience. In such conditions animal experimentation is not considered relevant, since it would not basically contribute to the safe and rational use of the product.
-------------------------------------	--

Applicant (Marketing
Authorization
Holder)

KEDRION S.P.A.



KEDRION S.p.A.
Via - Loc. Ai Conti
55051 CASTELVECCHIO PISTOIA (LU)

(signature)

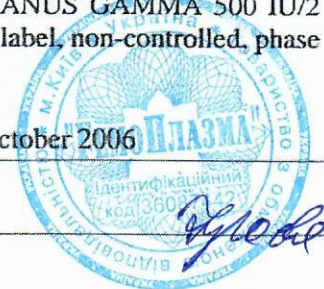
Carla Scali PhD, Preclinical Pharmacol. and Toxicol. Manager
(name, position)

Annex 30

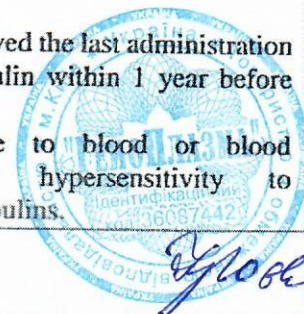
to the Procedure for conducting expert evaluation of registration materials of medicinal products applied for the state registration (registration renewal) as well as expert evaluation of materials on variations to registration materials during the validity of registration certificate
(article 4 of section IV)

REPORT
on clinical studies

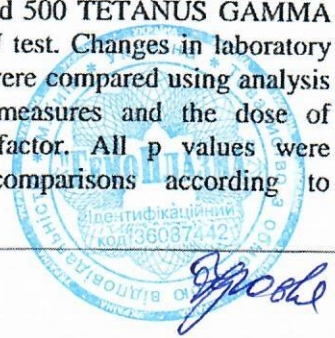
1. Name of the medicinal product (number of Marketing Authorization, if applicable)	TETANUS GAMMA 500 IU/2 ml TETANUS GAMMA 250 IU/1 ml
2. Applicant	KEDRION S.P.A. LOCALITA AI CONTI, CASTELVECCHIO PASCOLI, 55051 BARGA, LUCCA (LU), ITALY
3. Manufacturer	KEDRION S.P.A. S.S.7 BIS KM. 19.5 – 80029 SANT'ANTIMO (NA), ITALY
4. Studies executed:	<input checked="" type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no if not, provide arguments
1) type of medicinal products under which the registration has been performed or is planned to be performed	Full registration dossier. Medicinal immunobiological product. Known active substance. <i>(a medicinal product purchased by an agency authorized to procure in the field of health care, regardless of the country of manufacture) (paragraph 10.5 of Section V of the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (renewal) and examination of materials for changes to registration materials during the validity of the registration certificate approved by the order of the Ministry of Health dated 26.08.2005 № 426 (as amended))</i>
5. Complete name of the clinical study, coded number of clinical study	Pharmacokinetic evaluation of Kedrion human tetanus immunoglobulin for intramuscular use (TETANUS GAMMA 250 IU/2 ml; TETANUS GAMMA 500 IU/2 ml). A non randomized, open label, non-controlled, phase I study on healthy volunteers. Study code: KB043 Study Protocol Version: 15 October 2006
6. Phase of clinical study	Phase I



7. Period of clinical study	from March 2007 to June 2007
8. The countries where clinical study has been performed	Italy
9. The number of subjects	planned: At least 30 actual: 31 subjects screened and 30 treated
10. Purpose and secondary objectives of the clinical study	<p>Objective:</p> <p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the pharmacokinetic parameters of Kedrion Human tetanus immunoglobulin for intramuscular use (TETANUS GAMMA 250 IU/2 ml; TETANUS GAMMA 500 IU/2 ml), following a single injection. <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To evaluate the immediate and delayed local tolerability following single intramuscular injection of TETANUS GAMMA. To evaluate adverse events reporting to compare the results obtain from the two products.
11. Design of clinical study	Non randomized, open label, non-controlled, phase I study on healthy volunteers
12. Basic inclusion criteria	<p>Inclusion Criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Healthy volunteers, male or female 2. Subjects with a documented history of primary immunization against tetanus (three injections) 3. Subjects who have received the last administration of tetanus immunoglobulin at least 1 year before the enrolment. 4. Age 18 to 55 years 5. Weight within the normal range according to accepted normal values for the Body Mass Index (BMI) 6. Negative to blood testing for HIV and Hepatitis (HAV, HBV, HCV) 7. Subjects with no deficit for immunoglobulin "IgA" 8. Capable to provide legally valid informed consent <p>Exclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subjects who have received the last administration of tetanus immunoglobulin within 1 year before the enrolment. 2. History of intolerance to blood or blood derivatives due to hypersensitivity to homologous immunoglobulins.



	<ol style="list-style-type: none"> 3. History of allergic response to any of the components of TETANUS GAMMA (see product composition). 4. History of blood or blood derivatives transfusion(s) 5. Abnormality of haematology parameters, clinically relevant - in the investigator's judgement. 6. Infectious disease, ongoing or recent history thereof. 7. Subjects with IgA deficiency 8. Positive test for pregnancy
13. The investigated medicinal product, method of administration, strength	<p>TETANUS GAMMA 250 IU/2 ml – Human tetanus immunoglobulin, solution for injection for intramuscular use</p> <p>TETANUS GAMMA 500 IU/2 ml – Human tetanus immunoglobulin, solution for injection for intramuscular use</p>
14. Reference medicinal product, dosage, method of administration, strength	Not Applicable. This is a non-randomized non controlled study
15. Concomitant therapy	No concomitant therapy were allowed during the study. To subjects may be prescribed only therapy needed to treat acute disease not affecting the pharmacokinetic measurements, in particular are excluded therapies with immunoglobulin or any other plasma derivatives.
16. Efficacy evaluation criteria	<p><i>Pharmacokinetics:</i></p> <p>Pharmacokinetic parameters: C_{max}; t_{max}; AUC_t; α; β; AUC_∞; t_{1/2} (α and β); CIT; MRT.</p>
17. Safety evaluation criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Immediate and delayed local tolerability • Adverse Events
18. Statistical methods	Descriptive statistics. For all pharmacokinetic parameters, average (mean), standard deviation (SD), coefficient of variation (SD/mean * 100) and median were reported. Pharmacokinetics parameters were compared between volunteers receiving 250 and 500 TETANUS GAMMA IU by the Mann-Whitney U test. Changes in laboratory parameters and vital signs were compared using analysis of variance for repeated measures and the dose of TETANUS GAMMA as factor. All p values were corrected for multiple comparisons according to Bonferroni.




19. Demographic characteristics of the investigated population (gender, age, race etc.)	A total of 31 Caucasian, healthy volunteers were screened in the study; 21 were female and 10 male. 30 subjects (20 female and 10 male) with a mean age of 36 years were treated.
20. Results of efficacy	<p>Pharmacokinetics Results</p> <p>Intramuscular injection of TETANUS GAMMA at either 250 or 500 IU, resulted in a measurable increase in serum anti-tetanus IgG levels with the observation in selected volunteers of pharmacokinetic parameters similar to those observed following the intramuscular administration of anti-D immunoglobulins (IMMUNORHO), with an average MRT of 782 hours and an average terminal half-disappearance time of 506 hours</p>
21. Results on safety	Ten non serious and unlikely related adverse events were reported in 7 volunteers (all women). No relevant changes in vital signs (i.e. blood pressure, heart and respiratory rates and body and local temperature) were recorded. The routine laboratory tests performed for monitoring safety did only discover a slight reduction – not statistically significant – in haemoglobin levels due to repeated blood sampling.
22. Conclusions	The pharmacokinetics of TETANUS GAMMA is similar to that of other immunoglobulin products injected intramuscularly at similar concentrations. As observed with other products there is however considerable inter-subjects variability, only partially explained by weight and gender, in the absorption, distribution and elimination rates of antitetanus IgG. Intramuscular injection of TETANUS GAMMA is not associated with significant changes in vital signs and in haematological or biochemical parameters, nor is it associated with inflammatory reactions at the site of injection.

Applicant (Marketing Authorization Holder)

KEDRION S.P.A.

KEDRION S.P.A.
 Via - Loc. Ai Conti
 55051 CASTELVECCHIO PISCOI (LU)



 (signature)

Raffaele Di Marzo MD Therapeutic Area Lead, Immunology & Neurology, Global Medical Affairs
 (name, position)

